

Aus der Urologischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. A. Sigel

Gastrointestinale Hormone,
Urin-Mineralien und Oxalsäure
Effekt einer
intravenösen Sekretin-Bolusinjektion
bei Gesunden und Kranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Beate Ingeborg Elisabeth Gmelin, geb. Reinhardt
aus Heiligenstadt

1976

1977 # 5

Aus der Urologischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. A. Sigel

**Gastrointestinale Hormone,
Urin-Mineralien und Oxalsäure
Effekt einer
intravenösen Sekretin-Bolusinjektion
bei Gesunden und Kranken**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

**Beate Ingeborg Elisabeth Gmelin, geb. Reinhardt
aus Heiligenstadt**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Rügheimer

Referent: Privatdozent Dr. Dr. P. O. Schwille

Korreferent: Professor Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1976

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent
Dr. Dr. P. O. Schwille für die jederzeit ge-
währte Beratung und Hilfe.

Ich danke auch Frau K. Schwille und Frau Well-
mann für ihre ausgezeichnete technische Mitar-
beit.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einführung	1
Patientengut und Methoden	4
Ergebnisse	9
Diskussion	18
Zusammenfassung	29
Literatur	31

Lebenslauf

EINFÜHRUNG

Sekretin ist das am längsten bekannte gastrointestinale Hormon. Seine chemische Struktur entspricht der einer langgezogenen Peptidkette von 20 Aminosäuren, deren Identität nachgewiesen ist. Damit ähnelt Sekretin strukturell Glukagon aus den A-Zellen, dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) und dem sogenannten Gastric Inhibitory Polypeptid (GIP). Da die Struktur aller vier genannten Substanzen verwandt ist, sie aber äußerst unterschiedliche biologische Wirkungen entfalten, werden sie neuerdings in der "Sekretin-Familie" zusammengefaßt.

Über gastrointestinale Wirkungen von Sekretin wurden zahlreiche experimentelle Arbeiten verfaßt, während über seine Einflüsse auf Organe außerhalb des Gastro-Intestinums nahezu nichts bekannt ist. Insbesondere fehlen Untersuchungen, die seine renalen Wirkungen deutlich charakterisieren. Die Gründe liegen in der nur mangelhaften Verfügbarkeit von hochgereinigtem Hormon, das aus tierischen Dünndärmen extrahiert werden muß und sehr hohe Herstellungskosten verursacht. In jüngster Zeit gelang Wunsch (7) die Totalsynthese des Peptids. Dieser

Fortschritt wird in Zukunft größere klinische und tierexperimentelle Untersuchungsreihen ermöglichen und sowohl die pharmakologisch als auch biologisch bedeutsame Dosis - Wirkung verständlich machen.

In der Absicht, Effekte gastro-intestinaler Hormone allgemein auf die Nierenfunktion besser transparent zu machen, untersuchten wir unter Screening-Bedingungen bereits früher Glukagon (8). Dabei zeigte sich, daß dieses Hormon neben der bereits längere Zeit bekannten steigernden Wirkung auf Urin-Calcium, -Phosphat, -Magnesium auch eine oxalurische Komponente hat. Trotz einer zeitgleich höheren Diurese, stiegen die einfachen Konzentrationsprodukte für Calcium-Oxalat und Calcium-Phosphat im Urin bei Gesunden und Kranken an. Aus pathophysiologischer Sicht blieb unklar, ob das hämodynamisch wirksame Glukagon per se dieses renale Wirkungsspektrum entfaltet oder ob es sich um einen Sekundäreffekt durch glukagonbedingte Freisetzung von ebenfalls hämodynamisch wirksamem Sekretin (9) oder anderen Hormonen handelt. Diese Überlegung war Ausgangspunkt für die folgende Studie mit exogenem Sekretin.

Sowohl die vorangehende Untersuchung (8) zu renalen Glukagonwirkungen als auch die vorliegende über Sekretin sollten als Bausteine für die Frage betrachtet werden, ob erhöhte oder erniedrigte Blutkonzentrationen gastro-intestinaler Hormone renal so wirksam werden können, daß eine äthiologische Bedeutung beim Zustandekommen der Calcium-Lithiasis des Menschen ernsthaft diskutiert werden muß und weitere, wesentlich strenger protokollierte Versuche gerechtfertigt sind.

PATIENTENGUT

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder harnsteinkrank oder ein akutes Harnsteinleiden lag nicht länger als 12 Monate zurück. Sie standen unter der Beobachtung des Mineralstoffwechsel-Labors der Urologischen Klinik.

Bei 12 Personen (Alter: 27-68 Jahre) lag eine Calcium-Lithiasis vor. Die mineralogische Steinanalyse zeigte in allen Fällen Calcium, bei der Mehrzahl einen Oxalatanteil. Ihr Urin-Ionogramm unter einer durchschnittlichen deutschen Hausmannskost war bekannt: fast immer bestand eine mäßige Hypercalciurie, normale Phosphaturie, häufig eine relative, d.h. bezogen auf Urin-Calcium, Hypomagnesiurie. Keiner der Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung verdächtig auf primären Hyperparathyreoidismus oder entwickelte diese Krankheit kurzfristig danach.

Als Vergleichsgruppe dienten 13 gesunde Studenten (männlich: 10, weiblich: 3; Alter: 22-26 Jahre) ohne familiäre Disposition für Harnsteinkrankheit, Diabetes mellitus, Hochdruck oder Tumorbildung.

Die Untersuchung wurde nach einer 12-15stündigen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz ab morgens 8 Uhr durchgeführt: unter mäßiger Diurese (Zufuhr von coffeinfreiem, ungesüßtem Tee) wurde eine endogene Kreatinin-Clearance über 2 Stunden derart vorgenommen, daß einer ca. einstündigen Kontrollperiode mit anschließender Sekretin-Injektion drei Nachlaufperioden zu 15, 15 und 30 Minuten gegenüberstanden. Der Urin wurde in allen Fällen durch spontane Miktion entleert. Sekretin wurde in Form des natürlichen Präparates⁺ in einer Dosis von 1,5 Klinische Einheiten/kg als Schußinjektion intravenös verabreicht. Die Sekretin-HWZ beträgt ca. 3-5 min. Legt man ein Durchschnittsgewicht von 75 kg/Individuum zugrunde, entspricht die während der ersten 15 min erreichbare Blutkonzentration etwa Faktor 10-5 jener, welche nach duodenaler Azidifikation in vivo erreicht wird. (4500-100 Klinische Einheiten). Zwischen 15 und 45 min herrscht näherungsweise noch eine Konzentration von 12 pgr/ml, die wahrscheinlich der unteren Normalkonzentration des Menschen nahekommmt (3,4).

⁺) Karolinska-Institut (Prof. Mutt); Stockholm

Ausgewertet wurden folgende Parameter:

Die glomeruläre Filtrationsrate (Kreatinin-Clearance
aufgrund der Kreatininausscheidung/min),

Urin-ph,

Urin-Calcium, -Magnesium, -Phosphat, -Harnsäure und
-Oxalat.

Die Exkretionsraten dieser Substanzen wurden auf
 $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche bezogen und in den Ergeb-
nissen die filtratbezogene Exkretionsmenge angegeben.

ANALYSEN

Das Urin-ph wurde elektrometrisch, Kreatinin nach Bonsness und Tausky (10) gemessen, Calcium und Magnesium mittels Atomabsorptionsphotometrie, Phosphat nach Chen und Toribara (11), Harnsäure mit der modifizierten Uricase-Katalase-Reaktion nach Kageyama (12).

Urin-Oxalat wurde manometrisch nach Mayer et al. (13) unter Verwendung des Enzyms Oxalat-Decarboxylase (Worthington, USA) gemessen. In unserem Labor erwies sich diese Methode als die empfindlichste, technisch einfach und am besten reproduzierbare. Sie ist aber auch stark störanfällig (Raumtemperatur, Barometerstand etc.). Der Analysengang wird nachstehend gekürzt wiedergegeben (Tab. 1).

STATISTISCHE AUSWERTUNG

Wenn nicht anders angegeben repräsentieren die Werte Mittelwerte $\pm$ 1 SEM. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels des gepaarten t-Testes. Regressionsanalysen wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate errechnet (Datensystem "Algotronic", Fa. Diehl, Nürnberg).

Tab. 1: Analysengang der Oxalatbestimmung im Urin

Das Oxalat der angesäuerten Urinprobe wurde mit CaCl_2 gefällt, der Überstand nach Zentrifugieren abgesaugt und das Präzipitat in 0,1 molarem K-Citrat gelöst. Als Puffer wurden 0,1 molares K-Citrat und EDTA verwendet. Zu jeder Probe, die doppelt lief, gehörte ein Leerwert und ein Recovery.

Urin-Proben Recovery Leerwert

1,0 M K-Citrat	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml
6,0 μM EDTA	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
1,0 μM K-Oxalat	-----	0,1 ml	-----
Urin	2,0 ml	2,0 ml	2,0 ml
Wasser	0,4 ml	0,3 ml	0,5 ml
Enzym 0,1 U	0,1 ml	0,1 ml	-----
gesamt:	3,0 ml	3,0 ml	3,0 ml

Die CO_2 -Entwicklung nach Enzymzusatz wurde im Warburg-Manometer bemessen und aus ihr der Oxalatgehalt nach einer Modifikation der von Mayer et al. (13) vorgeschlagenen Formel errechnet.

ERGEBNISSE

I. Glomeruläre Filtrationsrate und Urinmineralien

1. Bei Gesunden steigt die Kreatinin-Ausscheidung und die Kreatinin-Clearance als Maß der glomerulären Filtrationsrate kurzfristig an ($p < 0,01$), nicht jedoch bei Steinkranken. Letztere zeigen in der 30. Minute einen GFR-Abfall unter die Ausgangswerte. Parallel der GFR-Steigerung geht eine solche des Urin-Flusses/min in beiden Kollektiven (siehe auch Absatz Nr. 1 S. 18). Außerdem wird parallel des GFR-Anstiegs ein solcher von Urin-Calcium, -Magnesium und -Phosphat (absolute Exkretion) beobachtet. Bis zum Ende der Beobachtungsperiode (60. min) sind mit Ausnahme von Magnesium (Gesunde) alle Parameter auf die Ausgangswerte zurückgekehrt. Urin-Harnsäure verläuft nur bei Gesunden konkordant mit GFR und Mineralien, nicht jedoch bei Steinkranken.
2. Die filtratbezogene Ausscheidung von Mineralien: Abb. 2 illustriert, daß bei Gesunden Magnesium initial (15.min), Calcium und Harnsäure etwas später (30.min), Phosphat jedoch zu jeder Zeit

post injektionem unterhalb der Ausgangswerte liegt. Bei Steinkranken kommt es zu einer überschießenden Mehrausscheidung von Calcium, Magnesium, Phosphat, während Harnsäure wiederum signifikant abfällt (beachte auch den gleichen Maßstab!).

3. Die Ausscheidung von Oxalat (Abb. 3): Hier findet sich erst in der 30. min ein geringer Abfall unter die Ausgangswerte (Exkretionsrate/min) bei Gesunden, dem jedoch ein signifikanter Abfall bei Steinkranken um die gleiche Zeit entspricht. Bezogen auf die Einheit Glomerulusfiltrat wird das Urin-Oxalat durch exogenes Sekretin bei Gesunden nicht verändert, bei Steinkranken persistiert der beschriebene signifikante Abfall. Das Urin-ph steigt kurzfristig in beiden Kollektiven an (n.s.).

II. Die molaren Konzentrationsprodukte

1. Das Produkt Calcium x Oxalat (Abb. 4): Sowohl vor einer Sekretin-Injektion (L=Kontrollperiode) als auch nach dieser (I.=erste Clearance-Periode post injektionem) besteht eine direkte Beziehung zwischen der Größe des molaren Produktes einerseits und der zugeordneten Urinkonzentration von entweder Oxalat oder Calcium.

Die Koeffizienten (r) schwanken nur geringfügig, die Signifikanzschränke nicht. Die gleiche Situation kann bei Kranken demonstriert werden. Die absolute Größe des Produktes während der ganzen Versuchszeit schwankt nur geringfügig (Abb. 5).

2. Das Produkt Calcium x Phosphat: In beiden Kollektiven wird ein annähernd gleicher Anstieg des Produktes mit einem Maximum um die 30. min beobachtet, der bei Steinkranken die Signifikanzgrenze ($p < 0,05$) überschreitet.

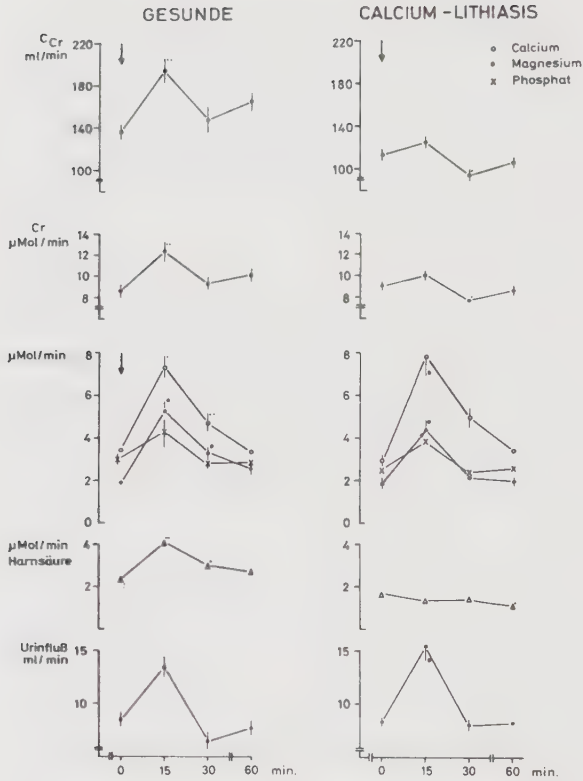


Abb. 1: Wirkung einer Bolus-Injektion (↓) auf die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, Kreatinin-Ausscheidung), die Exkretionsraten von Calcium, Magnesium, Phosphat, Harnsäure, sowie der Urin-Fluß bei gesunden Vergleichspersonen (links) und Kranken mit renaler Calcium-Lithiasis (rechts).

Grenzen für die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) gegenüber den Kontrollperioden (L): $p < 0,05$; * $p < 0,01$; $\circ p < 0,001$;

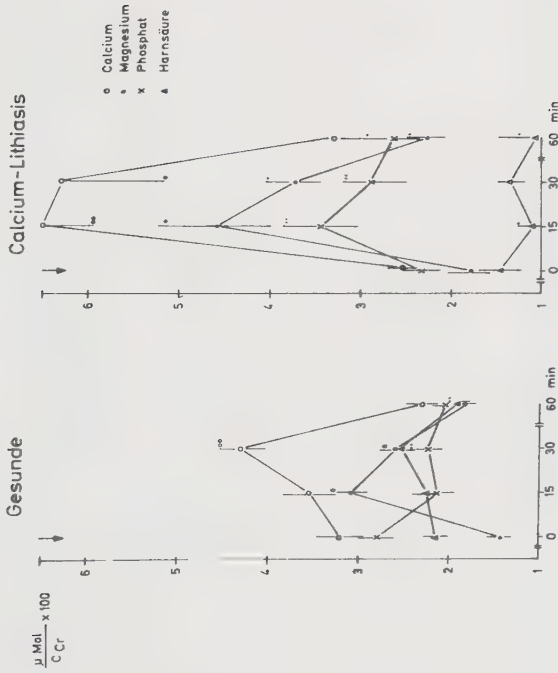


Abb. 2: Wirkung einer Sekretin-Bolus-Injektion (†) auf die filtratbezogene Ausscheidung von Calcium, Magnesium, anorg. Phosphat und Harnsäure.

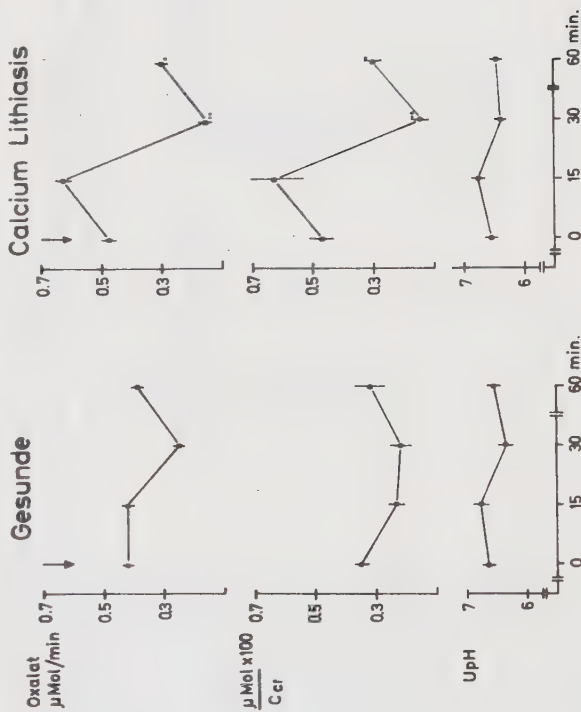


Abb. 3: Absolute und filtratbezogene Ausscheidung von Oxalsäure im Urin und das Urin-ph. Zeitgang und Zeichenerklärung entsprechend Abb. 1 und 2.

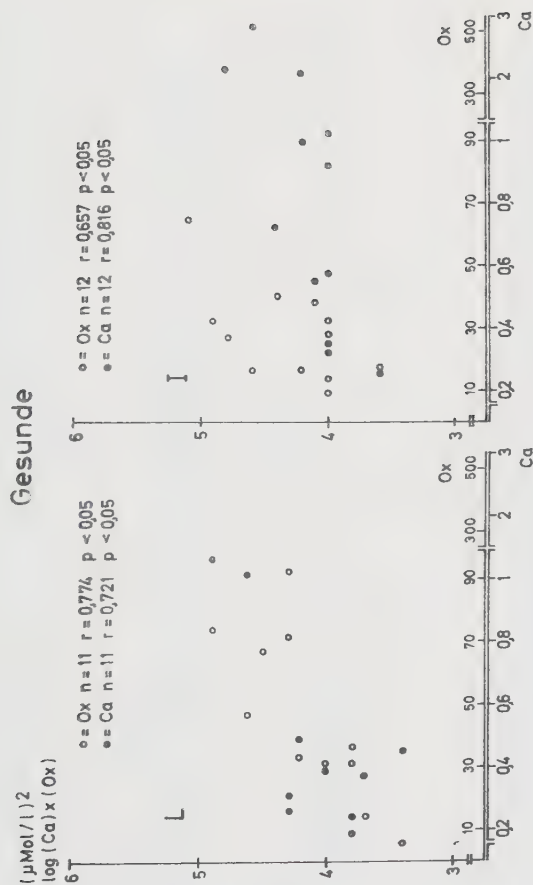


Abb. 4a:

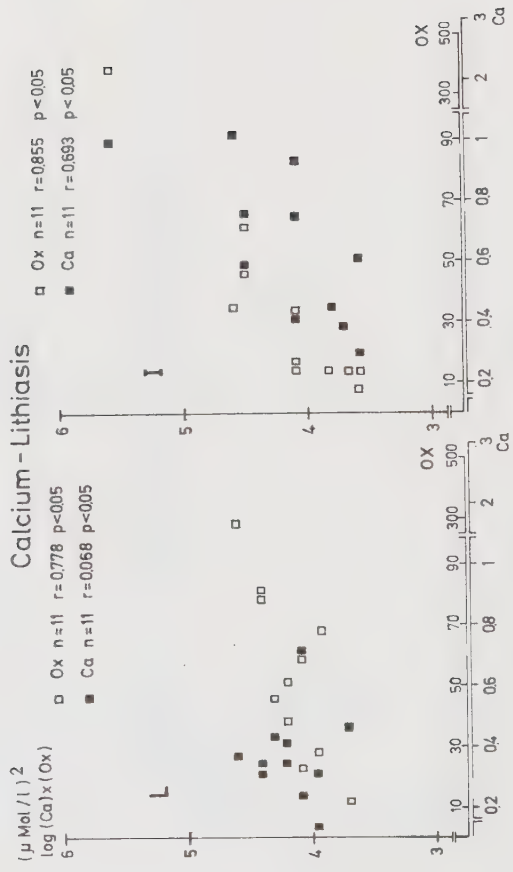


Abb. 4a und b: Korrelation zwischen dem log-molaren Konzentrationsprodukt von Calcium-Oxalat vor einer Bolus-Injektion von Sekretin (L) und in den ersten 15 min danach (I). Beachte, daß sich der rechnerische Zusammenhang zwischen den Variablen Oxalat oder Calcium und dem zugehörigen Produkt unter Sekretin nicht verändert.

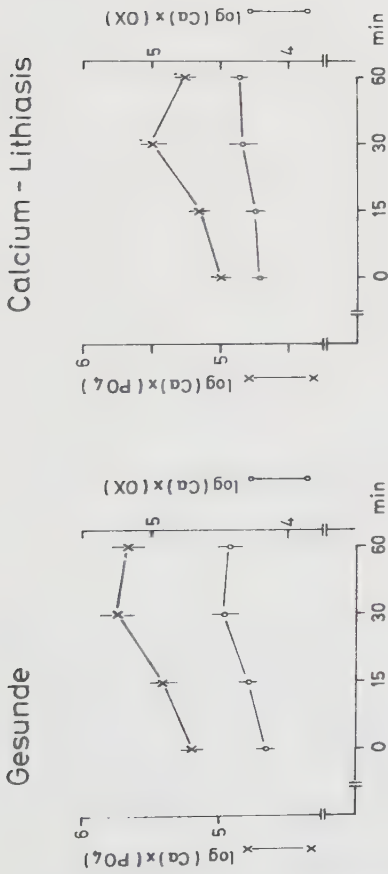


Abb. 5: Darstellung des Verlaufs der log-molaren Konzentrationsprodukte von Calcium x Oxalat und Calcium x Phosphat über die Versuchsdauer. Beachte, daß die unter Sekretin im Durchschnitt erreichbaren mittleren Konzentrationen bei Steinkranken nicht höher liegen als bei Gesunden.

DISKUSSION

Die vorliegende als Pilotstudie konzipierte Untersuchung unter Verwendung eines bisher in der Pathophysiologie der Harnsteinkrankheiten nicht beachteten Hormons bringt eine Reihe von interessanten Ergebnissen. Ähnlich dem bereits früher studierten Glukagon (8) muß dem Sekretin eine renale Wirkung zugeschrieben werden. Da die glomeruläre Filtrationsrate sofort und erheblich ansteigt, muß Sekretin einen Angriffspunkt am vas afferens haben. In der Konsequenz führt der GFR-Anstieg zu einer Mehrausscheidung von Urin-Fluß/min und Mineralien (Calcium, Magnesium, Phosphat, m.E. Harnsäure). Da das Urin-pH keinen nennenswerten Schwankungen unterliegt, kann eine grobe Veränderung der Bicarbonat-Ausscheidung bzw. distalen H-Ionen-Sekretion außer Betracht bleiben.

Diese Aussage müßte durch Experimente mit adrenergen Substanzen sowie direkter Drosselung der renal-arteriellen Zufuhr erhärtet werden. Levy (1) fand in einer jüngsten Arbeit keine Wirkung von exogenem Sekretin auf die GFR. Das Hormon reduzierte auch nicht die bereits durch Glukagon ausgelöste verstärkte tubuläre Rejektion des Natriums. In der vorliegenden Studie

wurde Urin-Natrium nicht gemessen. Da die Exkretionsraten und die Clearance von Urin-Calcium, -Magnesium regelmäßig mit jener von Urin-Natrium eng korreliert sind (14) ist der Rückschluß gestattet, daß unter Sekretin auch Urin-Natrium ansteigt. Die absoluten und filtratbezogenen Urin-Raten dieser Mineralien und von Urin-Phosphat steigen bei Gesunden und Kranken ebenfalls erheblich an. Da auch die ultrafiltrierbaren Serumanteile analytisch nicht erfaßt wurden, ist über das Zustandekommen der erhöhten Urin-Raten keine zuverlässige Aussage möglich. Wird jedoch zugrundegelegt, daß ca. 65% des Serum-Calciums und 78% des Serum-Magnesiums glomerulär filtrierbar sind und hohe Dosen von exogen verabreichtem Sekretin keine Änderung der ultrafiltrierbaren Serumanteile beider Kationen bewirken, muß die Steigerung von Urin-Calcium und -Magnesium einer alleinigen hämodynamischen Wirkung von Sekretin auf die Nierendurchblutung zugeschrieben werden oder einem zusätzlichen tubulären Angriffsort mit nachfolgender verminderter Reabsorption. Ohne weitergehende experimentelle Klärung ist eine Extrapolation der Daten dieser Studie auf das Prinzipielle der Sekretin-wirkung nicht gerechtfertigt.

Urin-Harnsäure und -Phosphat verhalten sich bei Gesun-

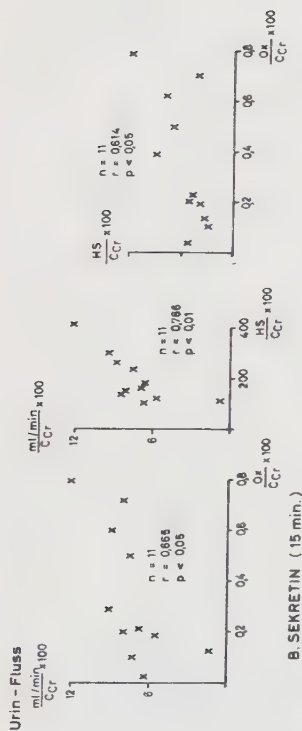
den und Steinkranken umgekehrt: Einem Anstieg der Harnsäure steht ein Abfall von Phosphat gegenüber (Gesunde), nicht jedoch bei Kranken. Diese Dissoziation war bisher nicht bekannt, erscheint aber für die Pathophysiologie der Harnsteinkrankheit von Bedeutung. In der Letzteren finden sich häufig Hyperurikosurie und Hypo-phosphaturie (15), ein Befund, wie er sich unter Sekretin bei Gesunden abzeichnet (Abb. 2). Er rechtfertigt die Direktmessung von Sekretin im Blut unter verschärften Versuchsbedingungen.

Das uncharakteristische Verhalten von Urin-Oxalat (absolute und filtratbezogene Exkretion; Abb. 3) läßt ebenfalls keine weiteren Schlüsse auf mögliche Grundelemente der Sekretinwirkung zu.

Interessant erscheint, daß sich Urin-Oxalat und -Harnsäure bei Gesunden und Kranken umgekehrt verhalten. Einen direkten Hinweis für diese Aussage liefern die Korrelationsdaten (Abb. 6). Nach Gabe von Sekretin geht der rechnerische Zusammenhang bereits in der ersten Clearance-Periode (15 min) verloren, während er bei Steinkranken bereits unter basalen Bedingungen (Kontrollperioden) fehlt und sich auch unter zusätzlichem Sekretin nicht

mehr ändert (Abb.7). Weiterhin erscheint wichtig, daß die Exkretionsraten beider organischer Säuren, Oxalat und Harnsäure, direkt mit der Flußrate des Urins korrelieren (Abb. 6, linke Graphik). Dies bestätigt die jüngsten Befunde von Steele und Engle (6) für Harnsäure und läßt vermuten, daß die tubuläre Behandlung von Oxalsäure ähnlich jener von Harnsäure ablaufen könnte: früh-proximale subtotale Reabsorption, spät-proximale aktive Sekretion und sofortige partielle Reabsorption. Die Größe der Urin-Oxalsäure ist analog der Urin-Harnsäure als Resultante aus glomerulärer Filtration, tubulärer Reabsorption und aktiver tubulärer Sekretion zu betrachten. Diese Theorie bedarf ebenfalls der experimentellen Stütze, wird jedoch durch das Fehlen geeigneter Meßmethoden für Plasma-Oxalat behindert. Für die Harnstein-Pathophysiologie ergibt sich insofern kein neuer Gesichtspunkt, als beide, Harnsäure und Oxalat, nicht mit der zugehörigen Flußrate gekoppelt sind (Abb. 7) und möglicherweise auf das gleiche bisher unbekannte pathophysiologische Prinzip zurückzuführen sind. Die immerwieder erhobene Forderung nach definierten Untersuchungsbedingungen für Harnsteinkranke wird unterstrichen durch eine Undurchsichtigkeit der biochemischen Befunde, wenn

diese aus Aliquoten exakt gesammelter 24-Stunden-Urine erstellt werden: Die Korrelation zwischen Urin-Fluß und Oxalsäure wird bereits bei Gesunden erheblich schwächer als im Nüchternurin (diese Studie), liegt aber umgekehrt bei Steinkranken höher (Abb. 8). Eine pathophysiologisch orientierte Interpretation der Befunde erfordert die Kenntnis der Ergebnisse aus beiden Untersuchungstechniken, d.h. aus Nüchtern-Clearance nach nächtlicher Fastenperiode und aus dem 24-Stunden-Urin.



B. SEKRETIN (15 min.)

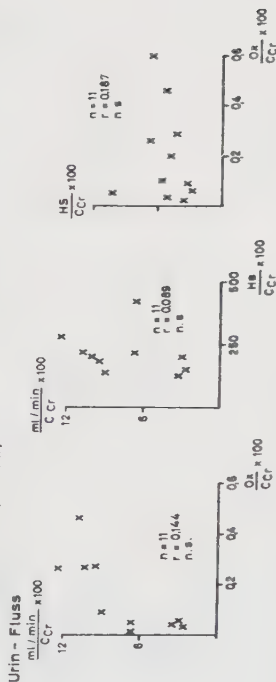


Abb. 6: Beziehungen bei Gesunden zwischen der fraktionellen Urin-Ausscheidung von Oxalsäure und Harnsäure (=x) und dem jeweiligen Urinfluss, sowie zwischen fraktioneller Oxalsäure (=x) und fraktioneller Harnsäure (=y) während der Kontrollperiode (A) und in den ersten 15 min nach Sekretin-Injektion (B).

CALCIUM - LITHIASIS

A. KONTROLLPERIODE

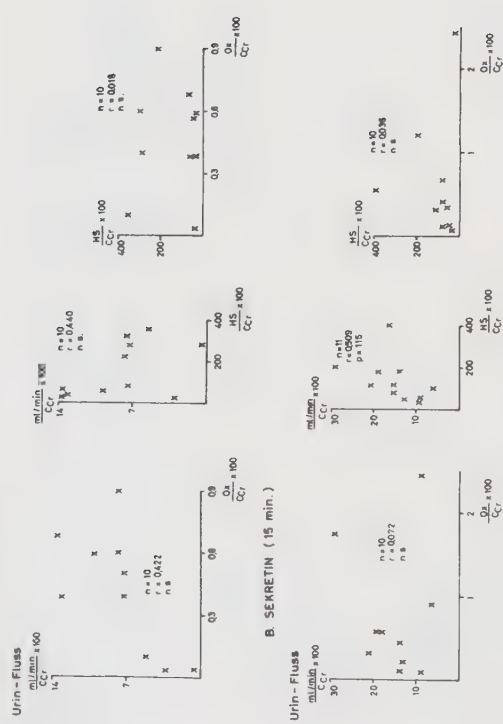


Abb. 7: Darstellung der gegenseitigen Beeinflussung von Oxal- und Harnsäure und Urinfluß bei Kranken mit Calcium-Lithiasis. Einzelheiten wie in Abb. 6.

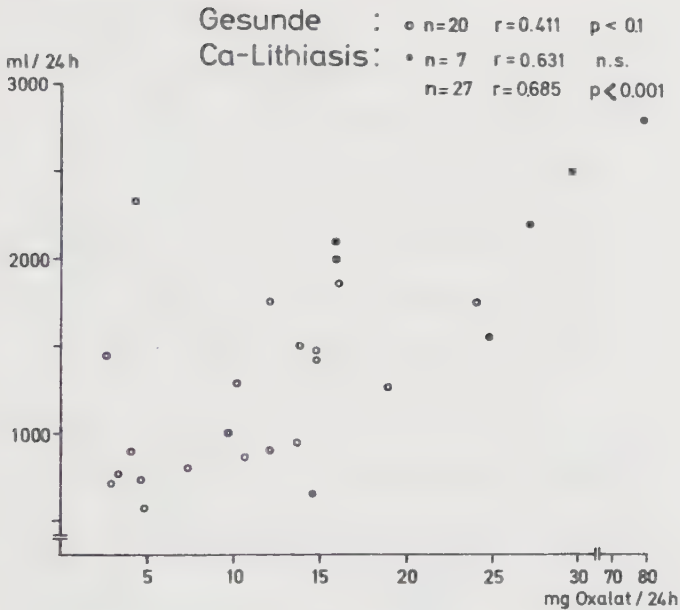


Abb. 8: Beziehungen zwischen Ausscheidung von Oxal-säure und Urinmenge pro 24 Stunden bei Gesunden ($\circ$) und Kranken mit Calcium-Lithiasis ($\bullet$). Beachte, daß trotz kleiner Gesamtzahl bei Gesunden ein hoher Korrelations - Koeffizient resultiert und dieser bei Kranken trotz höherer Gesamtzahl erheblich niedriger liegt.

Die molaren Konzentrationsprodukte steinbildender
Urinbestandteile

Trotz eines erheblichen Flußanstieges (ca. Faktor 2) in der ersten Urin-Sammelperiode nach Sekretin-Injektion (Abb. 1) fällt die log-molare Konzentration von Calcium-Phosphat in beiden Kollektiven nicht ab, sondern steigt kontinuierlich an bis zur 30. min. Zu diesem Zeitpunkt ist der Urin-Fluß entweder auf die Ausgangswerte oder unter diese zurückgekehrt. Aus Berechnungen der Bildungsprodukte für Calcium-Phosphat durch andere Autoren (16) wäre zu fordern, daß die spontane Auskristallisation (homogene Nukleation) dann einsetzt, wenn entweder das Ionen-Aktivitätsprodukt selbst ausreichend stark ansteigt oder einem mäßigen Anstieg gleichzeitig eine Tendenz des Urin-pH in den alkalischen Bereich zugeordnet ist. Bezogen auf die maximale Konzentration von Calcium-Phosphat um die 30. min trifft Letzteres mit einem pH-Abfall unter die Ausgangswerte nicht zu. Obgleich Steilheit und Ausmaß des Produkt-Anstiegs bei Gesunden und Kranken identisch sind, müssen Untersuchungen unter Einschluß computer-gesteuerter Berechnungen der Ionen-Aktivitäten und Aktivitätsprodukte einen Auf-

schluß über den möglichen Krankheitswert eines Überschusses von Sekretin im Blut geben.

Der Verlauf des log-molaren Konzentrationsproduktes von Calcium-Oxalat ist ähnlich jenem von Calcium-Phosphat. Hier muß jedoch bemerkt werden, daß trotz vergleichbarer Ausgangswerte in beiden Gruppen (Abb. 5) bei Gesunden das Produkt im Durchschnitt stärker ansteigt als bei bereits vorhandener Steinbildung. Da die Exkretionsrate von Oxalat bei Gesunden jedoch abnimmt, muß der Zuwachs des Produktes vollständig auf einen Zuwachs von Urin-Calcium zurückgehen. Umgekehrt würde dies bedeuten, daß bei Kranken der Zuwachs an Urin-Calcium quantitativ hinter jenem von -Oxalat zurückbleibt. Dies könnte ein weiteres Symptom des beim Steinkranken gestörten Metabolismus von Oxalsäure und seiner renalen Ausscheidung darstellen. Die homogene Nukleation von Calcium-Oxalat ist vom aktuellen Urin-pH weitgehend unabhängig und wird hauptsächlich durch die Gegenwart oder Abwesenheit stärker löslicher Calcium-Komplexe (Ca-Citrat, Ca-Chlorid, Mg-Oxalat etc.) determiniert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Berücksichtigung gastro-intestinaler Hormone bei der Bearbeitung klinischer und tierexperimenteller Fragestellungen zur Pathophysiologie der Harnsteinkrankheit völlig neue Gesichtspunkte erschließt. Diese sind zunächst so zu verstehen, daß zwar die Krankheit formalgenetisch von äußeren Fakten wie Diät, Temperatur, Streß, körperlicher Bewegung etc. stark beeinflußt wird, die ihr zugrundeliegenden organ- und zellstoffwechselbezogenen Mechanismen jedoch nicht verstanden werden. Wird eine diätetische Ätiologie akzeptiert, so muß in den nächsten Jahren die mögliche Rolle von Hormonen wie Gastrin, Insulin, Sekretin und Glukagon bei Steinkranken intensiver studiert werden. Die zuverlässige Nachweisbarkeit dieser im Serum durch radioimmunologische Techniken läßt hoffen, daß ihr Sekretionscharakter in Abhängigkeit von der Grundkrankheit erkannt wird.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde an 13 gesunden Probanden und 12 Kranken mit Calcium-Lithiasis der Harnwege die Wirkung einer Bolus-Injektion von natürlichem Sekretin auf die Nierenfunktion und die renale Ausscheidung von Mineralien studiert.

2. Sekretin steigert die glomeruläre Filtrationsrate signifikant bis zur 15. min und verstärkt die renale Ausscheidung von Calcium, Magnesium, organischem Phosphat und Harnsäure.

3. Die Ausscheidung von Urin-Oxalat ist bei Gesunden nach Sekretin unverändert, bei Steinkranken sieht man einen initialen schwachen Anstieg und einen darauf folgenden stärkeren Abfall bis unter die Ausgangswerte. Das Urin-pH ändert sich nicht. Der Urinfluß pro Zeiteinheit steigt konstant mit der glomerulären Filtrationsrate an. Beide zusammen lassen eine hämodynamische Wirkung von Sekretin vermuten.

4. Zwischen Urinfluß pro Zeiteinheit und der Ausscheidung von Oxalat und Harnsäure besteht bei Gesunden eine direkte signifikante Korrelation, nicht jedoch bei Kranken. Es wird vermutet, daß Oxalsäure

beim Menschen einen ähnlichen Eliminationsmechanismus durchläuft wie Harnsäure.

5. Die log-molaren Konzentrationsprodukte von Calcium-Phosphat und Calcium-Oxalat steigen unter Sekretin kontinuierlich, jedoch nicht signifikant an. Ausnahme: Calcium-Phosphat-Produkt bei Steinkranken, 30. min. Für die Pathogenese der Harnsteindiathese sollte dieser Befund beachtet werden.

6. Die vorgelegten Daten rechtfertigen weitere Untersuchungen über die renale Wirkung von Sekretin unter Verwendung von synthetischen Präparaten.

LITERATUR

1. Levy, M.: Further observations on the response of the glomerular filtration rate to Glukagon; comparison with Sekretin. Can. J. Physiol. Pharmacol., 53, 81-85.
2. Bradley, L.L; Wenger, J.; Smith, R.B. and Galambos, J.T.: Serumcalcium responses to exogenous Sekretin. Arch. Surg. 110, 1221-1223, (1975).
3. Henry, R.W.; Flanagan, R.W.J. and Buchanan, K.D.: Sekretin: a new role for an old hormon. The Lancet, Aug. 2, 202-203. (1975).
4. Bloom, S.R. and Ward, A.S.: Effekt of vagotomy on Sekretin release in man. Gut 16, 951-956. (1975).
5. Roos, B.A. and Deftos, L.J.: Calcitonin secretion in vitro. II Regulatory effekts of Enteric Mammalian Polypeptid Hormons on Trout c-Cell cultures. Endocrinologie 98, 1284-1288. (1976).
6. Engle, J.E. and Steele, Th.H.: Variation of Urate Excretion with Urin Flow in Normal Man.

- Nephron 16, 50-56. (1976).
7. Wünsch, E.: On the synthesis of Motilin. V. Congresso Mundi Gastroenterol. p.199. (1976).
 8. Wißmüller, M.: Gastrointestinale Hormone, Urin-Mineralien und -Oxalsäure. Effekt einer intravenösen Glukagon-Bolusinjektion bei Gesunden und Kranken. Diss. med. Erlangen. (1975).
 9. Schwille, P.O.; Schellerer, W.; Steiner, H. and Reitzenstein, M.: Rat gastric Mucosal Oxygen Tension, Ulcer Index, Plasma Gastrin and Glukagon following Restraint Stress. Influence of Vagotomie, Splanchnicotomie and exogenous Sekretin. Res. exp. Med. 167, 149-158. (1976).
 10. Bonsness, R.W. and Tausky, H.H.: On the calorimetric determination of creatinine by the Jaffè reaktion. Journal of Biological Chemistry, 158, 581-583. (1945).
 11. Chen, R.W. and Toribara, T.Y.: Mikrodetermination of phosphorus. Analyt. Chem. 28, 1756-68. (1956).
 12. Kageyama, N.: A direkt colorimetric determina-

- tion of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. Clinica chem. Acta 31, 421-424. (1971).
13. Mayer, G.G.; Markow, D. and Karp, F.: Enzymatic oxalate determination in urine. Clinical Chem. 9, 334-339. (1963).
 14. Walser, M.: Divalent cations: physicochemical state in glomerular filtrate and urine and renal excretion. Handbook of Physiology; Section 8, Renal Physiology, pp. 555-586. (1973).
 15. Schwille, P.O.; Samberger, N.M. and Wach, B.: Fasting uric and phosphate in urine and plasma of renal calcium stone formers. Nephron 16, 116-125. (1976).
 16. Pak, C.Y.C.: Physicochemical Basis for Formation of Renal Stones of Calcium Phosphat Origin: Calculation of the Degree of Saturation of Urine with Respect to Brushite. The Clin. Invest.; p. 1914-1922. (1969).

LEBENS LAUF

Am 28. April 1949 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes, Dr. Reinhardt Reinhardt und seiner Ehefrau Christa, geb. Foelsche in Heiligenstadt/Ofr. geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich dort die Volksschule, von 1959 bis 1960 das Marie-Therese-Gymnasium in Erlangen und von 1960 bis 1968 das humanistische Gymnasium in Forchheim, wo ich im Sommer 1968 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1968/69 begann ich mit dem Studium der Biologie und im Sommersemester 1970 mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Wintersemester 1970/71 bestand ich das Vorphysikum, im Sommersemester 1972 das Physikum und im Wintersemester 1975/76 das med. Staatsexamen.

In der Zeit von September 1973 bis Mai 1975 arbeitete ich im Labor der Urologischen Klinik bei Privatdozent Dr. Dr. P. O. Schuille an meiner Dissertation.

Erlangen, im November 1976

Beate Elisabeth Ingeb org Gmelin, geb. Reinhardt

Harry Bungsche
offsetdruck
ERLANGEN-BUBENREUTH

Harry Bungsche
offsetdruck
ERLANGEN-BUBENREUTH